



TITLE:

Subchondral bone fragility with meniscal tear accelerates and parathyroid hormone decelerates articular cartilage degeneration in rat osteoarthritis model(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Yugo, Morita

CITATION:

Yugo, Morita. Subchondral bone fragility with meniscal tear accelerates and parathyroid hormone decelerates articular cartilage degeneration in rat osteoarthritis model. 京都大学, 2018, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2018-03-26

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21019>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により本文は2019-01-16に公開

京都大学	博士（医学）	氏 名	森田 侑吾
論文題目	Subchondral bone fragility with meniscal tear accelerates and parathyroid hormone decelerates articular cartilage degeneration in rat osteoarthritis model （ラットの変形性関節症モデルにおいて、軟骨下骨の脆弱性は半月板断裂とともに軟骨変性を増加させ、副甲状腺ホルモン製剤の投与は軟骨変性を軽減する）		
（論文内容の要旨）			
<p>背景および目的：従来、変形性関節症（OA）はまず軟骨が変性することによりその他の関節内組織である軟骨下骨や滑膜等に変化が生じるといった、軟骨が主体の疾患であると考えられてきた。しかし、これらは相互に影響を与えるものであり、軟骨下骨の変化が軟骨の変性に影響を与える可能性に関しての報告が近年散見されている。本研究の目的は、新規ラット軟骨下骨脆弱性モデルを使用し、軟骨下骨の脆弱性が OA の発症及び進行に与える影響を検証し、さらに、骨形成促進薬（PTH：parathyroid hormone[1-34]）を投与し軟骨下骨脆弱性を治療することにより OA の進行を抑制する事が出来るかを検証することである。</p> <p>方法：軟骨下骨脆弱性が OA の発症・進行に与える影響を調べるために、ラットにおいて4つの群を作成した。すなわち、①Sham 群、②軟骨下骨脆弱性単独群、③既存 OA モデル群（内側半月板断裂モデル）、④既存 OA モデル＋軟骨下骨脆弱性追加群である。また、PTH 投与による OA の進行抑制効果を検証するために、⑤既存 OA モデル＋軟骨下骨脆弱性追加＋PTH 投与群、⑥既存 OA モデル＋軟骨下骨脆弱性追加＋生食投与群の2群をさらに作成した。術後、膝関節軟骨及び軟骨下骨の変化を各群で比較した。</p> <p>結果：μ CT を用いて軟骨下骨のリモデリングを評価したところ、軟骨下骨脆弱性単独群では、Sham 群と比較して、術後6週で軽度の骨梁幅の肥厚や骨梁数の減少が認められるのみであった。既存 OA モデル＋軟骨下骨脆弱性追加群では、既存 OA モデル群と比較して、術後6週で高度の骨梁幅の肥厚や骨梁数の減少を認め、異常に硬化した軟骨下骨を認めた。また、軟骨下骨における Mast cell の集積の増加も認めた。サフラニン O 染色を用いて軟骨変性を評価したところ、軟骨下骨脆弱性単独群では Sham 群と比較し有意な差を認めなかった。しかし、既存 OA モデル＋軟骨下骨脆弱性追加群では、既存 OA モデル群と比較して軟骨変性の進行を認めた。また、MMP-13 や X 型コラーゲンといった OA 関連因子の軟骨細胞での発現を免疫染色を用いて検証したところ、これらの発現の増加を認めた。既存 OA モデルに軟骨下骨脆弱性を追加し、術後6週間 PTH を投与して軟骨下骨脆弱性の治療を行ったところ、コントロールとして生食を術後6週間投与した群と比較し、軟骨下骨での Mast cell の集積の減少、軟骨下骨の異常なりモデリングの抑制を認め、さらに、軟骨変性の進行も抑制されていることを認めた。</p> <p>結論：軟骨下骨の脆弱性は、単独では軟骨変性を発症しなかったが、半月板損傷がありメカニカルストレスが強くなる膝では、軟骨下骨での異常なりモデリングを引き起こし、軟骨変性進行をより進行させる一つの要因となった。また、PTH を投与し軟骨下骨脆弱性を治療することにより、軟骨変性の進行を軽減する事が出来た。軟骨下骨の脆弱性は OA 進行の一つの要因であり、また、骨形成促進薬である PTH は OA の特異的治療薬となる可能性があると考えられる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)			
<p>変形性関節症の発症および進行においては、関節軟骨の変性が一次的な原因であると考えられているが、今回我々は、軟骨下骨の病態が関節軟骨の変性に与える影響を調査した。本研究では、新規のラット軟骨下骨脆弱性モデルを作製し、軟骨下骨脆弱性が変形性関節症(OA)の発症や進行に与える影響を検討し、かつ、骨形成促進薬である Parathyroid hormone [1-34](PTH)の投与による OA 進行予防効果を検証した。軟骨下骨脆弱性のみを加えた群では、軽度の軟骨下骨の骨梁の肥厚等を認めるのみで、軟骨変性の発症は生じなかった。しかし、既存の OA モデルである半月板断裂モデルに軟骨下骨脆弱性を加えた群では、骨梁幅の増大・骨梁数の減少等の軟骨下骨の微細構造の変化を認め、軟骨変性の悪化、及びOA 関連因子である MMP-13 や X 型コラーゲンの軟骨細胞での発現の増加を認めた。PTH の投与を追加した群では、骨梁幅の増大・骨梁数の減少等の軟骨下骨の微細構造の変化が抑制され、また、軟骨変性進行の軽減も認めた。以上の結果より、軟骨下骨の脆弱性は OA 進行の一つの要因となり、また、PTH の投与は OA 進行を抑制するための治療選択肢となる可能性が考えられた。</p> <p>以上の研究は OA の病態解明に貢献し、OA の疾患特異的治療薬の開発に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 30 年 2 月 28 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			